

BRANTNER ANTAL IFJÚSÁGI NÍVÓDÍJ PÁLYÁZAT

Formulálási stratégiák és kihívások a biológiai gyógyszerek fejlesztésében

Katona Gábor* és Szabóné Révész Piroska

Bevezetés

Biológiai gyógyszernek nevezünk minden olyan terméket, amelynek hatóanyagát valamilyen biológiai forrásból vonták ki, valamint minőségét és gyártásellenőrzését fizikai-kémiai és biológiai módszerek kombinációjával határozták meg [1]. A biológiai gyógyszerek főként a biológiai terápiás eljárásokban alkalmazott, biotechnológiai úton előállított készítmények. A biológiai terápia olyan gyógyszer-terápiás eljárás, amelyet pontosan meghatározott immunológiai célpont ellen vetnek be, vagy immunológiai mechanizmus indukálásával érik el a kívánt hatást. Ezek más néven biológiai választ módosító szerek (*biological reply modified* – BRM), amelyek lehetnek hormonok, enzimek, citokinek, interferonok, vakcinák, monoklonális antitestek, növekedési vagy kolónia stimuláló faktorok, albumin konjugátumok, amelyek biológiai folyamatok módosításán keresztül fejtik ki hatásukat. A célzott terápia a klinikai immunológiában és onkológiában arra utal, hogy egy gyógyászati eljárás a hatását specifikus módon, egyetlen meghatározott farmakológiai célponton (target) keresztül fejt ki, szemben az elterjedt hagyományos eljárásokkal, melyek kevésbé specifikusak (pl. szteroidok, citosztatikumok). A célzott terápiák speciális formája a szubsztitúciós terápia, melynek során valamely jobban vagy kevésbé tisztított hiányzó „faktort” juttatunk be a beteg szervezetébe. A biológiai gyógyszerek kiváló specifikitásuk és hatékonyságuk, de a formulálásuk és targetálásuk jelentős kihívások elé állítják a kutatókat. A legújabb előrelépések megfogalmazzák azokat a stratégiákat, amelyek leírják a jelenlegi és az új szállítási útvonalakat, áttekintik a potenciális terápiás célpontokat és intracelluláris targetálást a biológiai készítmények vonatkozásában.

A biológiai gyógyszerek gyártásának fejlődése

Az első olyan orvos-terápiás beavatkozás, amelyet a betegség okának megértése és hatékony megcélzására alkottak meg, a diftéria (torokgyík) gyógyításával 1890-ben kezdődött. Emil von Behring (1854-1917) és Paul Ehrlich (1854-1915) közösen végeztek úttörő munkát a diftéria elleni szérumterápia terén és hatásos fegyvert adtak az orvostudomány kezébe a betegség és a halál elleni küzdelemben. Kutatásuk során patká-

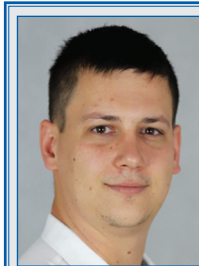
A cikk áttekintést ad a biológiai gyógyszerek fejlesztésével kapcsolatos legfontosabb ismeretekről. Összefoglalja a biotechnológiai eljárásokat és szemlélteti egy fehérje típusú hatóanyag formulálásának szempontjait. Külön tárgyalja az albumin alapú gyógyszerhordozó rendszerek alkalmazásának előnyeit és előállítási módszereit. Áttekintést ad az albumin alapú nanorészecskék felületmódosításának lehetőségeiről.

nyokba, tengerimalacokba és nyulakba injektálták a fertőtlenítőszerrel legyengített kórokozókat, majd miután azokban kialakultak az ellenanyagok (amelyek létezéséről Behring és kollégái ekkor még nem tudtak), a vérükből készített szérumot virulens baktériumokkal megfertőzött állatoknak adták be [2]. A módszer sikeresnek bizonyult, a már fertőzött állatoknál meg tudták állítani a betegség előrehaladtát. A Behring-féle diftériaellenes gyógyszer oltás hatását később ifj. Bókay János (1858-1937) nemzetközi felkérésre klinikailag ellenőrizte, majd 1894 októberében bevezette hazánkban a szérumterápiát.

Emberi vagy állati szervekből kivonással

A biológiai gyógyszerek fejlődésének kezdeti szakaszának a különböző élő szervezettel történő ellenanyag termeltetés tekinthető. Az ellenanyag, vagyis antiszérum készítéséhez először az antigént hordozó komplex fehérjével oltanak be állatokat (pl. lovakat), és az immunrendszer természetes működését kihasználva méreg-specifikus antitestek termelését idézik elő. A beoltott állatok véréből tisztítva állítják elő az antiszérumot, mely a specifikus antitesteket tartalmazza az adott antigént hordozó patogén vagy fehérje ellen (**1. ábra**).

Az antiszérum termelés fejlődésével a donor állatokkal szemben előtérbe került az emberi szövetek és



Katona Gábor 2013-ban kapott gyógyszerész diplomát a Szegedi Tudományegyetemen. 2017-ben PhD fokozatot szerzett a Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézetben. Kutatási területe az albumin alapú nano-gyógyszerhordozó rendszerek kutatása. Jelenleg egyetemi tanársegédként dolgozik az Intézet nanotechnológiai kutatócsoportjában.

az immunrendszer adta lehetőségek kiaknázása. Hagyományosan a humán gyógyászatban használható emberi eredetű fehérjéket természetes fehérjeforrásokból izolálták, bonyolult, többlépcsős fehérjetisztítási eljárások során. Ilyen fehérjeforrások a különböző szövetek, például a vér is. A vér 8-9%-a több mint 10000-féle különböző fehérjét tartalmaz, így nem csak antiszérum termelésre használható, hanem különböző terápiás fehérjék izolálására, pl. a véralvadási rendellenességek kezeléséhez használatos VIII és IX véralvadási faktorok frakcionálására is. Az emberi vérből kinyerhető fehérjék nagy előnye, hogy fajazonosak, vagyis nem váltanak ki immunválaszt, és a biológiai aktivitáshoz szükséges összes megfelelő poszttranszlációs módosítást tartalmazzák. Hátránya viszont, hogy humán vér viszont soha nem áll rendelkezésre a szükséges mennyiségben, és – hasonlóan az állati szövetekhez – mindig tartalmazhat ismert vagy ismeretlen kórokozókat, vagy káros kontaminánsokat, melyeket a tisztítási eljárás nem képes tökéletesen eltávolítani.

Biotechnológiai eljárások

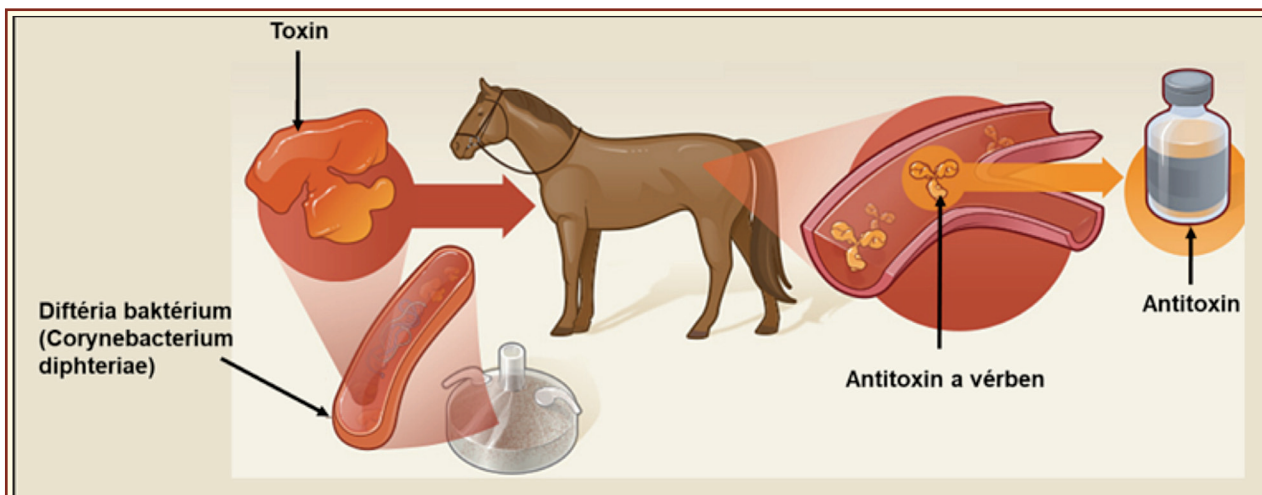
A biotechnológiai úton előállított hatóanyagokat már régóta alkalmazzák mind gyógyászati, mind pedig kutatási célokra. A biotechnológiai ipar hatalmas sikereket ért el a kisebb, egyszerűbb molekulák előállításában, mint például az antibiotikumok, de a kisebb peptidek vagy a humán fehérjék ipari mennyiségben történő előállítása nagyságrendekkel nehezebb feladatot jelentett. Sok hormon tulajdonképpen kis peptid (kalcitonin, oxitocin, vazopresszin), és szintézisük kivitelezhető a *Bruce Merrifield* által a hatvanas években kifejlesztett szilárdfázisú peptidszintézissel [4]. Hátránya viszont a módszernek, hogy csak lineáris peptidek szintetizálhatók, 50 aminosavas peptid esetén már csak ~60%-os hozam várható, nem lehet vele fluoreszcens, vagy izotópjelölt peptidet előállítani és

nincs lehetőség poszttranszlációs módosításra. Ezen határok leküzdésére a rekombináns DNS technológia alkalmazható.

A rekombináns DNS technológia kidolgozása megteremtette az alapjait annak, hogy a terápiás célra használandó fehérjéket egyszerű mikroorganizmusokban fermentációval termeltessék. Ezen felfedezést alapul véve, az elmúlt években jelentősen megnőtt a monoklonális antitestek kutatása és fejlesztése. A monoklonális antitestek specifikus sejtvonalból származó immunglobulinok, biológiai aktivitásukat a ligandumra (általában antigén) jellemző specifikus kötődés jellemzi, ami függhet az immunrendszer választól, például az antitestfüggő sejtes és a komplementfüggő citotoxicitástól. Mivel célzottan egyetlen antigénhez kötődnek, így kevesebb mellékhatást eredményeznek, mint a hagyományos kismolekulájú gyógyszerek. Rendkívüli jelentőséggel bírnak a diagnosztikában és a gyógyításban, ezért előállításuk és a betegek számára hozzáférhető és alkalmazható készítményekké való formulálásuk új kihívás a szakemberek számára [5].

A molekuláris biológia fejlődése lehetővé tette a molekuláris és transzgenikus technológiák fejlesztésén keresztül antitest-kimérák (Abciximab-ReoPro (Gp IIb-IIIa, 1994) és Rituximab-Rituxan (CD20, 1997), humanizált ellenanyagok (complementarity-determining region; CDR-grafted) mAb, Trastuzumab-Herceptin (Her2/Neu, 1998) és Infliximab-Remicade (TNF α , 1998), teljesen humán ellenanyagok (phage display–derived Adalimumab-Humira (TNF α , 2002), valamint transzgenikus egér-derivátumok, Panitumumab-Vectibix (EGFR, 2006) előállítását [6].

Ezen, és hasonló gyógyszerek kifejlesztésének sikere lehetővé tette, hogy korábban kezelhetetlen, vagy csak nem-specifikus módon kezelhető betegségek sikerrel befolyásolhatók, sőt egyes autoimmun és a daganatos betegségek gyógyíthatók legyenek.

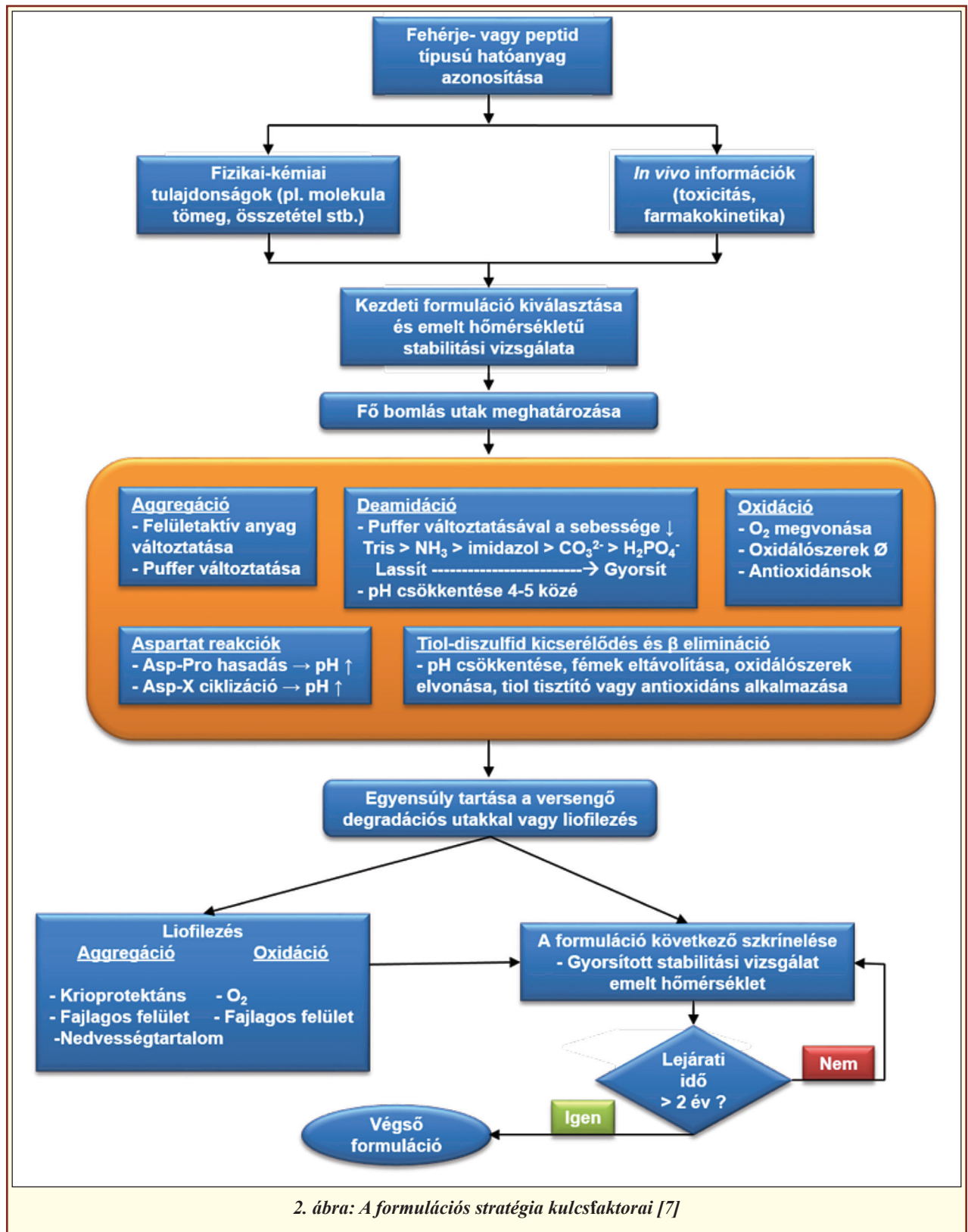


1. ábra: Antiszérum termelése lóban [3]

Fehérje tartalmú készítmények formulálási stratégiái

Mivel a fehérjék speciális anyagok, érzékenyek a környezeti ingerekre, így olyan innovatív gyógyszerhordozó rendszerek fejlesztése szükséges, amelyek növe-

lik a fehérje biológiai membránokon keresztüli permeabilitását és eljuttatják a kívánt célponthoz megőrizve biológiai funkcióját, védve a degradációtól. Ezen hordozó rendszerek lehetnek különböző hagyományos nanostrukturált rendszerek (liposzómák, szilárd lipid nanorészecskék, polimer micellák) vagy



2. ábra: A formulációs stratégia kulcsfaktorai [7]

olyan speciális fehérje alapú gyógyszerhordozó-rendszerek, amelyek magas fokú ellenállást mutatnak a környezeti ingerekkel szemben. A formulálási stratégia kulcsfaktorait az **2. ábra** szemlélteti.

Fehérje típusú hatóanyagok formulálása során első lépés a fehérje vagy peptid fizikai-kémiai tulajdonságainak és stabilitásának a vizsgálata különböző formulációkban. A fizikai-kémiai tulajdonságok vizsgálatánál kiemelendő az izoelektromos pont (pI), glikolizáció, vagy más poszt-transzlációs módosítások és a felépítő aminosavak meghatározása. A fehérje fizikai-kémiai tulajdonságai hatással lehetnek a farmakokinetikára, a toxicitásra, mind pedig a klinikai indikációra. A fehérje *in vitro* és *in vivo* stabilitása meghatározza a beviteli kaput. A hatóanyag potenciális klinikai felhasználása pedig függ a fehérje karakterisztikájától és biológiai funkciójától. Ahhoz, hogy megfelelő farmakológiai választ váltson ki, stabil formulációt kell tervezni az előző kritériumok teljesülésével.

Ezen tulajdonságok ismerete, valamint a fehérje típusú hatóanyag viselkedése különböző pufferekben és *in vivo* körülmények között útmutatást ad a formuláláshoz felhasználandó segédanyagok kiválasztásához. A potenciális formulációk kizárólag az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) által jóváhagyott puffer összetevőket, segédanyagokat és ko-faktorokat (például fémionokat) tartalmazhatják. A formuláció kialakításának egyszerűsített megközelítése az **3. ábrán** bemutatott lépéseken keresztül látható.

Első lépés a termék minőségét befolyásoló paraméterek felkutatása. A pH a legkritikusabb paraméter, ami a folyékony fázisú termék stabilitását befolyásolja. Így az alapkutatás során vizsgálni kell a fehérje pH-függő denaturációját különböző pH értékre beállított oldatokban [8]. A fehérje számára stabil pH tarto-

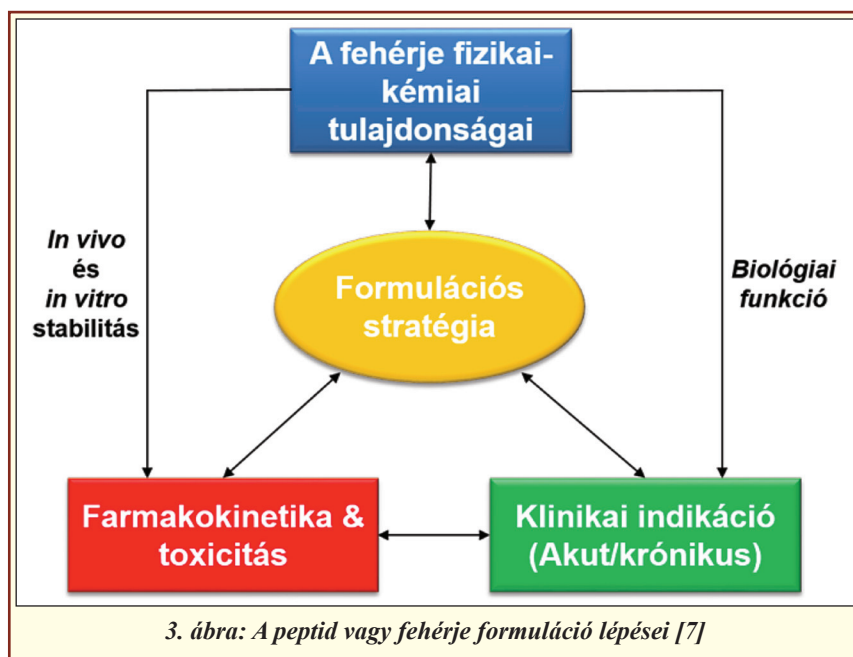
mány meghatározását követően gyorsított stabilitási vizsgálatnak kell alávetni a formulációt (25 °C, 60% RH), valamint meg kell határozni a felhasználhatósági időt [9]. Ha a későbbiekben engedélyeztetni szeretnénk a készítményt, valós idejű stabilitási vizsgálatok elvégzése is szükséges a tárolás és szállítás körülményei között; az EMA csak ezen adatokat fogadja el a forgalomba hozatali engedély igénylése esetén. A bomlástermékek meghatározását validált analitikai eljárással kell végezni. A degradáció mértékét minimalizálni kell, a formuláció hatóanyag-tartalma nem csökkenhet 90% alá 2 év elteltével. A bomlástermékek vonatkozásában pedig igazolni kell, hogy nem váltanak ki semmiféle nem várt mellékhatást. Sokféle fehérje képes megtartani biológiai hatékonyságát és biztonságosságát bomlása után is. Példaként említhető, hogy a 70%-ban deamidálódott rekombináns humán növekedési hormon (rhGH) teljes mértékben bioaktív és nem immunogén, de ekkora mennyiségű degradációt már nem engedélyez a felügyeleti hatóság a terápiás fehérjékkel szemben [10].

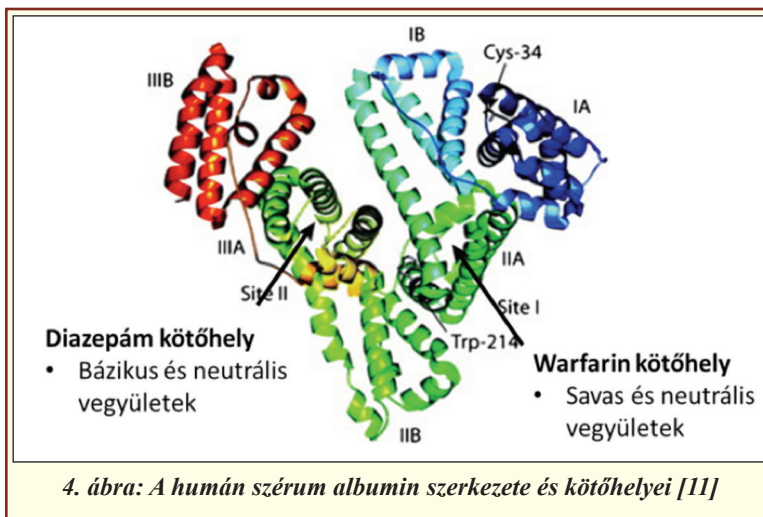
Albumin, mint nano-gyógyszerhordozó

Az albumin a legfontosabb kötő- és szállító fehérjék közé tartozik az emberi szervezetben. Teljes fehérjemennyiségünk 55-65%-át teszi ki, melynek legnagyobb mennyisége a véráramban kering. Vízben jól oldódik. A májban szintetizálódik, főleg vesén keresztüli kiválasztással eliminálódik, de egy része a gasztrointesztinális rendszeren áthaladva is kiválasztásra kerül. Félélettideje 19 nap. Élettani funkciói közé tartozik a plazma ozmotikus nyomásának fenntartása, metabolitok szállítása, mint például a bilirubin, a szabad zsírsavak, az aminosavak, hormonok és különféle gyógyszerek hatóanyagai is. A farmakonok nagy része az albumin segítségével jut el a támadáspontjához (**4. ábra**). Továbbá antioxidáns hatással is rendelkezik.

Gyógyászatban betöltött szerepe egyrészt a tumorsejtekben történő akkumulálódásban rejlik. Az albumin, így az albumin-hatóanyag konjugátum is a tumor sejt gp60 receptorához kötődik egy intracelluláris protein, a Caveolin-1 segítségével. A Caveolin-1 hatására a receptor behúzódik a membránba, ami bezárja a receptorhoz kötött és szabad albumint és transzcitózissal bejutnak a tumorsejt citoplazmájába, ahol az albumin energiaforrásként lebomlik, a konjugált hatóanyag pedig felszabadul és kifejti hatását [12].

Másik lehetséges alkalmazási te-





rülete a gyulladásos betegségek [pl. Rheumatoid arthritis (RA)] kezelése. Az RA általában hypoalbuminaemiával jár a szinoviális sejtek fokozott metabolizmusa miatt. Ezek a sejtek az albumint nitrogén- és energiaforrásként használják fel, ezért fokozott az érintett szövetekben az albumin akkumulációja [13]. Egyes neurodegeneratív betegségeknél, mint az Alzheimer-kór, szintén megfigyelték, hogy az albuminnal konjugált NSAID-ok intranazális bevitellel bejutnak a gyulladt területre és lassítják a betegség progresszióját [14].

Az albumin formái

Ovalbumin (OVA)

Az OVA vagy tojásfehérje albumin egy funkcionális élelmiszer-fehérje, amelyet gyakran használnak az élelmiszeriparban mátrikképzőnek. A fehérje rendelkezik négy szabad szulfhidril-csoporttal, amelyek hatóanyagok megkötésére alkalmasak. Gyakran alkalmazzák fehérje alapú gyógyszerhordozóként, mivel előállítása olcsó és a szervezet jól tolerálja. Előnye, hogy gélyszerű szerkezetet képes kialakítani, ezért emulziók, gyógyszeres habok stabilizálására kiválóan alkalmazható. Hőmérséklet- és pH szenzitív fehérjék alkotják, így szabályozott hatóanyag-leadású hordozó formulálható belőle [15]. Az OVA a diagnosztikában kiválóan alkalmazható preklinikai allergiás modell a broncho-alveoláris folyadékban megtalálható gyulladásos mediátorok nyomon követésére és a patomechanizmus tanulmányozására asztma esetén [16].

Szarvasmarha szérum albumin (BSA)

A BSA-t gyakran alkalmazzák iparilag fehérje alapú nanohordozók fejlesztésére. Előnyös tulajdonsága, hogy nem toxikus, nem immunogén, biokompatibilis és biológiailag lebomlik [17], továbbá számos kötőhellyel rendelkezik, ami nagy mennyiségű hatóanyag-molekula felvételét biztosítja. A BSA-ban található

nagyszámú töltött aminosav (arginin, lizin, aszparaginsav, glutaminsav) jelenléte lehetőséget ad elektrosztatikus kölcsönhatások kialakítására különböző töltésű molekulákkal (pl. oligonukleotidok, sejtek) [18]. Specifikus, célzott hatóanyagszállítás biztosítható a funkciós csoportok segítségével, a felület módosításával a kívánt sejthez/szövethez köthető a nanorészecske, így a hatóanyag targetálható, hogy a megfelelő helyen fejtse ki hatását [19].

Humán szérum albumin (HSA)

A BSA helyettesíthető HSA-val az *in vivo* immunogenitás kockázatának minimalizálása érdekében. Fizikai-kémiai tulajdonságait tekintve nem átlagos fehérje, rendkívül termotabil (60 °C-ig több mint 10 órán keresztül), valamint jól tolerálja a szerves oldószereket és a pH (pH = 4-9 között stabil) változást. A HSA nanorészecskékből a hatóanyag-leadás után keletkező aminosav fragmenseket a perifériás szövetek felhasználják [20]. A HSA kiválóan alkalmazható a készítmény fejlesztésénél, mivel a lipofil kismolekulás hatóanyagokkal vízdékony komplexet képez.

Albumin alapú nanorészecskék előállítása

Koacervációs eljárás

A koacervációs (deszolvációs) eljárás lényege, hogy az albumin vizes oldatához a hatóanyag szerves oldószere (aceton, etanol) oldatát, mint kicsapószeret egyenletes sebességgel csepegtetve, albumin nanorészecskéket precipitálnak. Ezt követően a kialakult nanorészecskéket 4 órán át inkubálják, majd glutáraldehiddel stabilizálják. A glutáraldehid keresztköti az albumin szabad amino-csoportjait, ezáltal meggátolja másik albumin részecskével történő aggregációját. A keresztkötési reakció után többszörös centrifugálással meg kell tisztítani a nanorészecskéket a mérgező glutáraldehidtől (**5A. ábra**).

Emulziós módszer

Az emulziós módszer során az albumin vizes oldatát egy olajos fázissal emulgeálják nyomású homogenizátor vagy kolloid malom segítségével, majd a képződött emulziót hővel stabilizálják (175-180 °C-on) kb. 10 percig. Az így kapott emulziót etil-éterrel hígítják, hogy lecsökkenjen az olajos fázis viszkozitása, elősegítve ezzel a centrifugálással történő szeparálást. A kémiai kötések stabilizátora általában a 2,3-butadién, vagy formaldehidet használnak. Végül centrifugálással tisztítják nanorészecskéket (**5B. ábra**) [21].

Termikus gélesedés

Hő hatására az albumin szerkezetében fehérje-fehérje kölcsönhatások alakulnak ki, mint például H-híd, S-S híd, elektrosztatikus és hidrofób kölcsönhatások, amelyek különböző polimerek megkötésére alkalmasak pl. kitozán, dextrán. Az albumin és a kitozán közt fellépő elektrosztatikus interakció következtében, a nanorészecske magját albumin képezi, részben bezárva a kitozán láncot. A nanorészecske körül a maradék kitozán és dextrán védő héjat képez (5C. ábra) [22].

Nano porlasztva szárítás

A nano porlasztva szárító berendezés az oldatot vagy szuszpenziót nanoméretű cseppekre bontja ultrahangos frekvenciával (60 kHz) egy piezoelektomos porlasztófej segítségével. Az azonos méretű cseppecskék nedvességtartalmukat szárítókamrában elvesztik és az elektrosztatikus kollektorhoz (anód) tapadnak, ahonnan összegyűjthetők a nanorészecskék (5D. ábra) [23].

Nab[®] (nanoparticle albumin-bound) technológia

A leggyakrabban alkalmazott albumin nanorészecske előállító módszer a Nab[®] technológia. Az előállítás so-

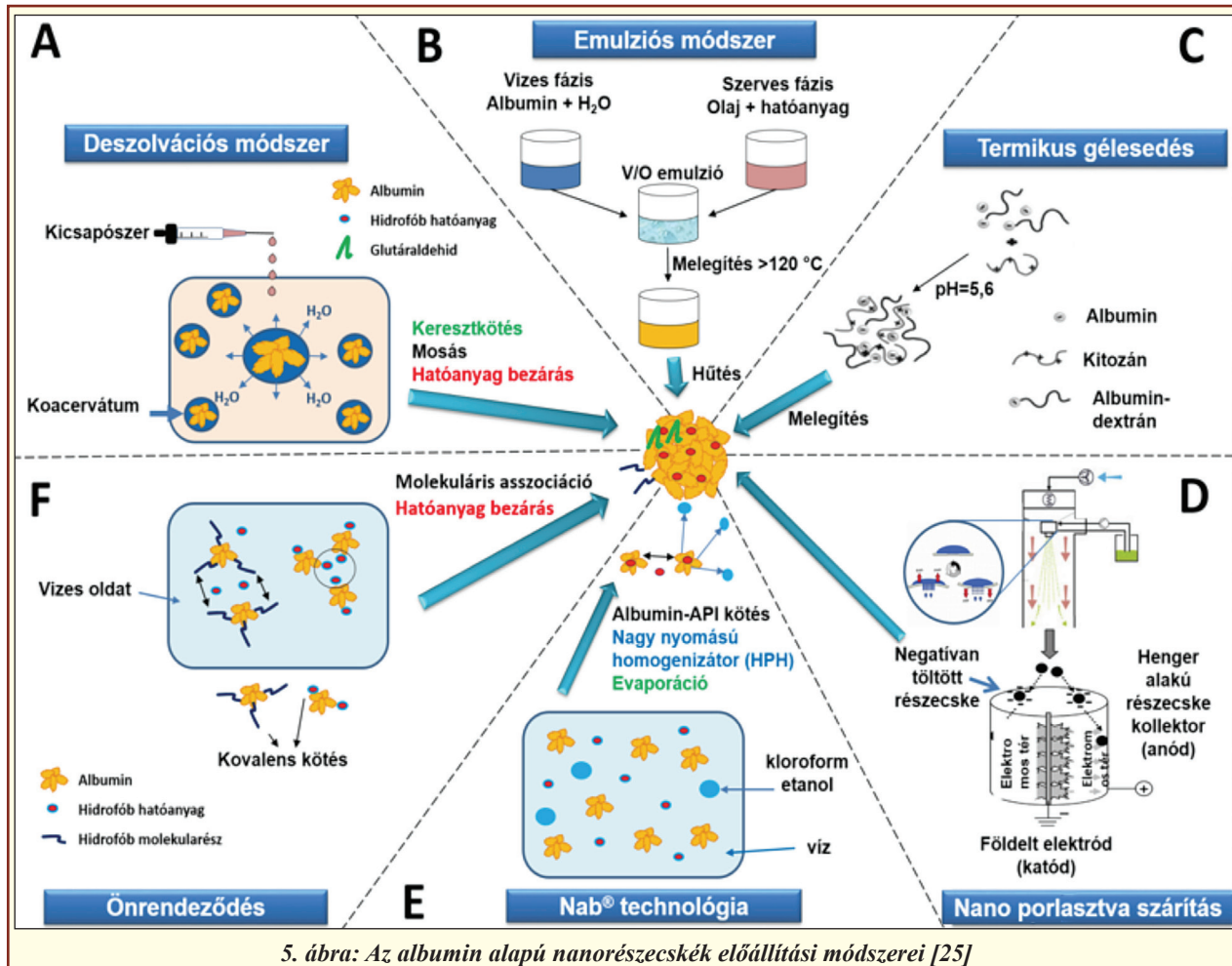
rán alkalmas szerves oldószerben (aceton, kloroform) feloldják a hatóanyagot, majd az albumin vízes oldatával homogenizálják nagy nyíróerők kifejtésére alkalmas eszköz segítségével (nagynyomású homogenizátor). Így egy stabil emulzió keletkezik, amelyet az albumin amfifil tulajdonságából adódóan stabilizál. Végül a szerves oldószert rotációs vákuumbepárlással, porlasztva szárítással vagy fagyaszttva szárítással eltávolítják, és precipitálódnak az albumin nanorészecskék, bezárva a hatóanyagot (5E. ábra) [24].

Önrendeződs

Ha növeljük az albumin hidrofóbicitását lipofil hatóanyag hozzáadásával és az albumin felületén lévő primer aminocsoportok csökkentésével, önszerveződsel molekuláris asszociáció alakulhat ki az albumin és a hatóanyag között (5F. ábra).

Felületmódosított albumin nanorészecskék

A hagyományos albumin nanorészecskék önmagukban rengeteg előnyös tulajdonsággal rendelkeznek, azonban ez tovább fokozható, ha felületükhöz specifikus ligandumokat kötünk. Az albumin szerkezetének (amino- és karboxilcsoportok) köszönhetően sokféle



5. ábra: Az albumin alapú nanorészecskék előállítási módszerei [25]

felületmódosítás hajtható végre. Alternatív megoldás lehet a felület bevonás vagy elektrosztatikus adszorpciós technika. Az albumin-ligandum kombinációkban az albumin a hatóanyag biodegradábilis hordozója, a ligandum pedig valamilyen farmakokinetikai paramétert befolyásol. A ligandumok lehetőségeit a **I. táblázat** szemlélteti.

Összefoglalás

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a fehérjék speciális anyagok, érzékenyek a környezeti hatásokra, ezért a formulálás során különös körülménnyel kell bánni velük. Ezen stabilitási problémák ellenére, igéretes terápiás előnnyel rendelkeznek a kismolekulás hatóanyagokhoz képest, mivel célzott hatóanyag-leadás, kedvezőbb mellékhatás-profil, csökkent toxicitás és megnövelt biohasznosíthatóság valósítható meg alkalmazásukkal. A biológiai gyógyszerek száma rohamos növekedésével, egyre bonyolultabb, komplexebb szerkezetű fehérjék kerülnek terápiás alkalmazásra, ami újabb technológiai eljárások kifejlesztését igényli. Ezek alapján nem meglepő, hogy a biológikumok kutatás-fejlesztése és gyártása áll a gyógyszeripar fókuszában.

IRODALOM

1. 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról, (2005). – 2. Kaufmann S. H.: mBio. 8, e00117–17. (2017) doi:10.1128/mbio.00117-17. – 3. <https://www.nlm.nih.gov/exhibition/fromdnatobeer/exhibition-living-factories.html> (2019. 09. 27.). – 4. Mäde V., Els-Heindl S., Beck-Sickingher A. G.: Beilstein J. Org. Chem. 10, 1197–1212 (2014). – 5. Katona G., Ambrus R., Csóka I., Révész P.: Monoklonális antitest tartalmú termékek fejlesztésének szempontjai az előállítás-tól a készítmények formulálásáig. Gyógyszerészet, 61, 579–587 (2017). – 6. Chames P., Van Regenmortel M., Weiss E., Baty D.: Br. J. Pharmacol. 157, 220–233 (2009). – 7. Cleland J. L., Langer R.: Formulation and delivery of proteins and peptides. ACS Publications, Washington D.C., USA, 1–19 (1994). – 8. Baumgartner K., Galm L., Nötzold J., Sigloch H., Morgenstern J., Schleining K., Hubbuch, J.: Int. J. Pharm. 479, 28–40 (2015). – 9. <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html> (2019. 09. 27.). – 10. Kim S. J., Kim C. W.: Anal. Biochem. 485, 59–65

(2015). – 11. Chen Q., Liu Z.: Adv. Mater. 28, 10557–10566 (2016). – 12. Hoogenboezem E. N., Duval C. L.: Adv. Drug Deliv. Rev. 130, 73–89 (2018). – 13. Byeon H. J., Lee C., Lee S., Lee E. S., Choi H. G., Park E. S., Youn Y. S.: Int. J. Pharm. 497, 268–276 (2016). – 14. Wong L. R., Ho P. C.: J. Pharm. Pharmacol. 70, 59–69 (2017). – 15. Wongsasulak S., Patapeejumruswong M., Weiss J., Supaphol P., Yoovidhya T.: J. Food Eng. 98, 370–376 (2010). – 16. <http://www.biomodels.com/disease-areas/pulmonary-disease/allergic-asthma> (2019. 09. 27.). – 17. Kratz F.: J. Control. Release, 132, 171–183 (2008). – 18. Yamasaki K., Chuang V. T., Maruyama T., Otagiri M.: Biochim. Biophys. Acta 1830, 5435–5443 (2013). – 19. Zhang Z., Dong C., Yu G., Cheng W., Liang Y., Pan Y., Ji H.: Colloids Surf. B. Biointerfaces, 182, 110325 (2019). – 20. Fasano M., Curry S., Terreno E., Galliano M., Fanali G., Narciso P., Notari S., Ascenzi P.: IUBMB Life 57, 787–796 (2005). – 21. Rahimnejad M., Mokhtarian N., Ghasemi M.: African J. of Biotechnol., 8, (2009). – 22. Qi P., Yao F., He C., Yu C. H.: Int. J. Pharm. 393, 176–184 (2010). – 23. Lee S. H., Heng D., Ng W. K., Chan H. K., Tan R. B.: Int. J. Pharm. 403, 192–200 (2011). – 24. Lu C., Li X., Liang X., Zhang X., Yin T., Gou J., Tang X.: AAPS PharmSciTech, 20, 293 (2019). – 25. Elzoghby A. O., Samy W. M., Elgindy N. A.: J. Control. Release, 157, 168–182 (2012). – 26. Pereverzeva E., Treschalin I., Bodyagin D., Maksimenko O., Langer K., Dreis S., Asmussen B., Kreuter J., Gelperina S.: Int. J. Pharm. 337, 346–356 (2007). – 27. Kouchakzadeh H., Shojaosadati S.A. Maghsoudi A. Farahani E.V.: AAPS PharmSciTech 11, 1206–1211 (2010). – 28. Zhang S., Doschak M. R., Uludağ H.: Biomaterials 30, 5143–5155 (2009). – 29. Shen Z., Wei W., Zhao Y., Ma G., Dobashi T., Maki Y., Su Z., Wan J.: Eur. J. Pharm. Sci. 35, 271–282 (2008). – 30. Ulbrich K., Michaelis M., Rothweiler F., Knobloch T., Sithisarn P., Cinat J., Kreuter J.: Int. J. Pharm. 406, 128–134 (2011). – 31. Dubey P. K., Singodia D., Verma R. K., Vyas S. P.: J. Pharm. Pharmacol. 63, 33–40 (2011). – 32. Zensi A., Begley D., Pontikis C., Legros C., Mihoreanu L., Wagner S., Büchel C., von Briesen H., Kreuter J.: J. Control. Release 137, 78–86 (2009).

Katona G.*, Szabó-Révész P.: **Formulation strategies and challenges in the development of biological medicines**

This review presents the most important knowledge of the development of biological medicines. The article summarizes the basic biotechnological processes and outlines the viewpoints of a peptide drug formulation. The advantages and methods of albumin-based drug delivery system preparation is separately discussed. Finally, it gives an overview about the possibilities of surface modification on albumin-based nanoparticles.

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet, Szeged, Eötvös u. 2. – 6720

*katona@pharm.u-szeged.hu